

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平7-8785

(24) (44) 公告日 平成7年(1995)2月1日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 4 3			
	3 5 9			

発明の数1(全 5 頁)

(21) 出願番号	特願昭61-119438	(71) 出願人	999999999 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22) 出願日	昭和61年(1986)5月23日	(72) 発明者	東 正人 大阪府三島郡島本町若山台1丁目3番3-205号
(65) 公開番号	特開昭62-273913	(72) 発明者	加地 種野 京都府長岡京市馬場1丁目8番6号
(43) 公開日	昭和62年(1987)11月28日	(72) 発明者	小林 和生 大阪府三島郡島本町百山2番2号
		審査官	後藤 圭次
		(56) 参考文献	特開 昭60-185713 (J P, A)

(54) 【発明の名称】 経皮吸収性製剤の製造方法

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】飽和溶解度以上の薬物を平均粒径が $30\mu\text{m}$ 以下の微粒子状で含有する粘着剤層と支持体とを有する経皮吸収性製剤の製造方法であって、
薬物貧溶媒の重合体溶液100重量部に対し薬物良溶媒の薬物溶液を35重量部以下の割合で添加し、回転速度30rpm以下で攪拌し均一混合することにより薬物微粒子を析出させて薬物微粒子の分散液を得る工程および該分散液を前記支持体上に塗布し乾燥して粘着剤層を形成する工程、
を包含する経皮吸収性製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物の経皮吸収性に優れた経皮吸収性製剤の製造方法に関する。

2

(従来技術)

全身もしくは局部での薬効を得るために、経皮吸収性製剤を用い、薬物(生理活性物質)を皮膚を介して吸収させることが行われている。経皮吸収性製剤は、柔軟な支持体と、薬物を含有する粘着剤層とを有する。粘着剤層は、天然ゴム、合成ゴム、アクリル系樹脂などの重合体から構成されている。

粘着剤層に含有される薬物量は、通常、重合体の飽和溶解度以下とされている。しかし、飽和溶解度以下の薬物量では、人体に吸収される薬物量が少ないため、十分な薬効が得られない。薬物吸収量を増すために、粘着剤層の層厚を厚くしたり製剤の寸法を大きくすれば、高価となるうえに使用者に違和感を与える。

このような欠点を解決するために、重合体の飽和溶解度以上の薬物を粘着剤層に含有させた経皮吸収性製剤が提

10

案されている。飽和溶解度以上の薬物が重合体中に含有されていれば、薬物の人体への経皮吸収に伴って非溶解状態（分散状態）の薬物が順次重合体に溶解して補充されるため、薬物吸収量が多くなる。薬物吸収の持続性も得られる。特に、薬物を微粒子状とすれば、薬物が再溶解しやすくなり、人体に吸収される薬物量が多くなるため好ましい。上記経皮吸収性製剤には、例えば、特開昭60-185713号公報に開示されているように、飽和溶解度以上の薬物が重合体中に再結晶微粒子状態で分散された製剤がある。この製剤は、薬物および重合体を薬物良溶媒に溶解させ、この溶液を支持体に塗布し乾燥して製造される。しかし、この方法では、乾燥により薬物が再結晶化して微粒子状とされるため、結晶化しきらない薬物が粘着剤層に過飽和状態で溶解し、これが徐々に析出して巨大な再結晶粒子となる。乾燥工程での溶媒の揮散により、薬物の再結晶粒子が粘着剤層表面に偏在し（薬物浮き現象）、そのために粘着性が低下する。しかも、乾燥条件により、薬物再結晶粒子の粒子径やその粘着剤層中での分布状態が変わるため、微粒子状の薬物が粘着剤層中に均一に分散した製剤を得ることが困難である。薬物貧溶媒の薬物分散液と薬物良溶媒を用いた重合体溶液とを混合する方法も開示されている。薬物分散液中には、薬物微粒子が分散されている。しかし、この方法では混合により薬物粒子同士が合着して巨大粒子となりやすい。しかも、薬物粒子が粘着剤層中に均一に分散され得ない。

（発明が解決しようとする問題点）

本発明は上記従来の問題点を解決するものであり、その目的とするところは、微粒子状の薬物が粘着剤層中に均一に分散された経皮吸収性製剤の製造方法を提供することにある。本発明の他の目的は、粘着剤層中に飽和溶解度以上の薬物が含有された経皮吸収性製剤の製造方法を提供することにある。

（問題点を解決するための手段）

本発明の経皮吸収性製剤の製造方法は、飽和溶解度以上の薬物を平均粒径が $30\mu\text{m}$ 以下の微粒子状で含有する粘着剤層と支持体とを有する経皮吸収性製剤の製造方法であって、薬物貧溶媒の重合体溶液100重量部に対し薬物良溶媒の薬物溶液を35重量部以下の割合で添加し、回転速度30rpm以上で攪拌し均一混合することにより薬物微粒子を析出させて薬物微粒子の分散液を得る工程および該分散液を前記支持体上に塗布し乾燥して粘着剤層を形成する工程、を包含し、そのことにより上記目的が達成される。

飽和溶解度以上の薬物を粘着剤層中に結晶状態で含有する経皮吸収性製剤の薬物放出挙動は、Journal of Pharmaceutical Sciences (JPS), 50,847, (1961); JPS, 52,145, (1963); Journal of the society of cosmetic chemists, 11,85, (1960); JPS, 64,1643, (1975) などに開示されている。JPS, 54,1459 (1965) には、粘着剤

層中の薬物粒子の粒径について述べられている。薬物の皮膚への透過性を向上させるためには、熱力学的活性の点から、飽和溶解度以上の薬物を微粒子状にして粘着剤層中に含有させることが望ましい（月刊薬事, 25, No.2, (1983), 小西良二）。本発明はこれらの知見にもとづいて完成された。

薬物良溶媒には、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、メタノール、塩化メチレン、クロロホルム、エーテルがある。薬物貧溶媒には、例えば、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、トルエンがある。しかし、薬物良溶媒および薬物貧溶媒は使用される薬物によって異なり、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどは薬物貧溶媒となり得る。本発明に用いられる薬物良溶媒および薬物貧溶媒の配合割合は薬物微結晶が析出しかつ重合体の再沈が生じない範囲であり、薬物貧溶媒の重合体溶液100重量部に対し薬物良溶媒の薬物溶液が35重量部以下に限定される。また溶媒の種類および薬物濃度は特に限定されないものの、上記範囲内で決定される。薬物分散液中には微粒子状の薬物が均一に分散しており、そのような分散液を得るには薬物溶液を重合体溶液に添加し攪拌、均一混合する際の回転速度が30rpm以上に限定される。薬物微粒子の平均粒径は $30\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $15\mu\text{m}$ 以下とされる。この微粒子状の薬物は粘着剤層中に再溶解しやすいため、この薬物を粘着剤層に含有する経皮吸収性製剤は、薬物放出性に優れている。その結果、これを人体に貼付すれば、薬物吸収量が多くなる。しかも、粘着剤層中には飽和溶解度以上の薬物が含有されているため、薬物吸収の持続性も得られる。

本発明の経皮吸収性製剤に含有される薬物は、経皮的に吸収されて薬効を発揮する薬物であり、例えば、ハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベクロメタゾンプロピオンート、フルメタゾン、ベータメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなどのコルチコステロイド類；アセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルルブプロフェン、サリチル酸、サリチル酸メチル、 γ -メントール、カンファー、スリンダック、トルメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェンなどの鎮痛消炎剤；フェノバルビタール、アモルバルビタール、シクロバルビタール、トルアゾラム、ニトラゼバム、ロラゼバム、ハロペリドールなどの催眠鎮静剤；フルフェナジン、チオリダジン、ジアゼパム、フルジアゼパム、フルニトラゼバム、クロルプロマジンなどの精神安定剤；クロニジン、塩酸クロニジン、ピンドロール、プロブラノロール、塩酸プロブラノロール、ブフラノール、インデノロール、ニバジピン、ロフェジキシ

ン、ニブラジロール、ブクモロール、ニフェジピンなどの抗高血圧剤；ハイドロサイアザイド、ベンドロフルメサイアザイド、シクロベンチアザイドなどの降圧利尿剤；ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなどの抗生物質；リドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなどの麻酔剤；塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなどの抗菌性物質；ペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなどの抗真菌物質；ビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアミン、リボフラビン酪酸エステルなどのビタミン剤；ニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムなどの抗てんかん剤；イソソルビドジナイトレート、エリスリトステトラナイトレート、ペンタエリトステトラナイトレート、プロパチルナイトレートなどの冠血管拡張剤；塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなどの抗ヒスタミン剤；デキストロメトर्फアン、テルブタリン、エフェドリン、塩酸エフェドリンサルブタモール、イソプロテノールなどの鎮咳剤；ボロゲステロン、エストラジオールなどの性ホルモン；ドキシセピンなどの抗鬱剤；5-フルオロウラシル、ジヒドロエルゴタミン、フェンタニール、デスモプレシン、ジゴキシン、メトクロプラミド、ドンペリド、スコボラミン、臭化水素酸スコボラミン、プロスタグランディンなどの他の薬剤がある。

粘着剤層を形成する重合体には、例えば、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ（メタ）アクリレート、アクリル酸2エチルヘキシル-メタクリル酸2エチルヘキシル共重合体、アクリル酸2エチルヘキシル-ビニルピロリドン共重合体、ポリウレタン、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレングム、ポリイソブレンゴム、ブチルゴム、天然ゴム、シリコーン樹脂、テルペン樹脂がある。これら重合体には、感圧接着性を付与するために、公知の粘着性付与剤、軟化剤、充填剤、老化防止剤などが添加されてもよい。

支持体は、経皮吸収性製剤に自己支持性を付与するとともに粘着剤層中の薬物の揮散や移行を防止するために設けられ、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリル、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミド、エチレン性共重合体からなるフィルムまたはシート；これらの積層フィルム；ゴムおよび／または合成樹脂製の多孔性フィルムまたはシート；不織布、織布、紙などの繊維性フィルムまたはシート；金属箔；表面に金属蒸着を施した金属箔のフィルムまたはシートがある。これら素材のうち、皮膚面に対して追従性を有する素材が用いられる。支持体の厚みは、500μm以下、好ましくは5～150μmとされる。

本発明の経皮吸収性製剤には、さらに、薬物の経皮吸収を促進するために、必要に応じて吸収促進剤が添加されてもよい。吸収促進剤には、例えば、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどのグリコール類；オリーブ油、スクアレンラノリンなどの油脂類；尿素、アラントインなどの尿素誘導体；ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルなどの高級脂肪酸エステル、高級脂肪酸トリグリセリド；脂肪酸（モノ）ジエタノールアミド；サリチル酸；サリチル酸エステルなどがある。吸収促進剤は、一種または二種以上混合して用いられ、粘着剤層中に30重量%以下の範囲で含有される。

（実施例）

以下に本発明を実施例について述べる。

実施例および比較例において、イソソルビドジナイトレートの薬物血中濃度はガスクロマトグラフィー、そしてインドメタシンの薬物血中濃度は液体クロマトグラフィーにて測定した。

実施例1

20 アクリル酸2エチルヘキシル-メタクリル酸2エチルヘキシル共重合体（アクリル酸2エチルヘキシル75重量部に対しメタクリル酸2エチルヘキシルを25重量部含有する）の21重量%シクロヘキサン溶液100重量部に、イソソルビドジナイトレート（ISDN）の30重量%塩化メチレン溶液12.35重量部を添加し、回転速度50rpmでディゾルバーにて均一混合した。得られたISDN微結晶の分散液を、ポリエチレンテレフタレート（PET）フィルム（片面がシリコーン剥離剤で処理された。厚さ45μm）上に塗布し、70℃で30分間乾燥して粘着剤層を形成した。この粘着剤層にPETフィルム（厚さ10μm）を積層して、

30 経皮吸収性製剤を得た。粘着剤層中には、偏光顕微鏡による観察により、平均粒径約6μmの針状薬物微結晶が均一に分散していた。粘着剤層の厚さは50μmであり、粘着剤層中の薬物濃度は15重量%であった。

このようにして得られた経皮吸収性製剤10cm²を、脱毛処理した日本白色種家兔の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表1に示す。

実施例2

40 アクリル酸2エチルヘキシル-メタクリル酸2エチルヘキシル共重合体の21重量%シクロヘキサン溶液に代えて、天然ゴム55重量部およびテルペン樹脂45重量部の混合物の10重量%シクロヘキサン溶液を用い、イソソルビドジナイトレート（ISDN）の30重量%塩化メチレン溶液3.704重量部を添加したこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収性製剤を得た。

この経皮吸収性製剤の粘着剤層中には、偏光顕微鏡による観察により、平均粒径3μmの針状薬物微結晶が均一に分散していた。粘着剤層の厚さは50μmであり、粘着剤層中の薬物濃度は10重量%であった。

50 このようにして得られた経皮吸収性製剤10cm²を、脱毛

処理した日本白色種家兎の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表1に示す。

実施例3

アクリル酸2エチルヘキシルーメタクリル酸2エチルヘキシル共重合体の21重量%シクロヘキサン溶液に代えて、アクリル酸2エチルヘキシルービニルピロリドン共重合体（アクリル酸2エチルヘキシル85重量部に対し、ビニルピロリドンを15重量部含有する）の15重量%シクロヘキサン溶液を用い、イソソルビドジナイトレートの30重量%塩化メチレン溶液に代えて、インドメタシンの15重量%テトラヒドロフラン溶液30重量部を添加したこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収性製剤を得た。

この経皮吸収性製剤の粘着剤層中には、偏光顕微鏡による観察により、平均粒径7 μ mの針状薬物微結晶が均一に分散していた。粘着剤層の厚さは50 μ mであり、粘着剤層中の薬物濃度は23重量%であった。

このようにして得られた経皮吸収性製剤30cm²を、脱毛処理した日本白色種家兎の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表2に示す。

実施例4

アクリル酸2エチルヘキシルーメタクリル酸2エチルヘキシル共重合体の21重量%シクロヘキサン溶液に代えて、スチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体50重量部およびテルペン樹脂50重量部の混合物の30重量%シクロヘキサン溶液を用い、イソソルビドジナイトレートの30重量%塩化メチレン溶液に代えて、インドメタシンの15重量%テトラヒドロフラン溶液20重量部を添加したこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収性製剤を得た。

この経皮吸収性製剤の粘着剤層中には、偏光顕微鏡による観察により、平均粒径2 μ mの針状薬物微結晶が均一に分散していた。粘着剤層の厚さは50 μ mであり、粘着剤層中の薬物濃度は9.09重量%であった。

このようにして得られた経皮吸収性製剤30cm²を、脱毛処理した日本白色種家兎の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表2に示す。

実施例5

アクリル酸2エチルヘキシルーメタクリル酸2エチルヘキシル共重合体（アクリル酸2エチルヘキシル75重量部に対し、メタクリル酸2エチルヘキシルを25重量部含有する）の10重量%シクロヘキサン溶液を用い、イソソルビドジナイトレート（ISDN）の30重量%塩化メチレン溶液に代えて、ブレドニゾロンの7重量%アセトン／メタノール混合溶媒溶液（1/1体積比）14.29重量部を添加したこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収性製剤を得た。

この経皮吸収性製剤の粘着剤層中には、偏光顕微鏡による観察により、平均粒径12 μ mの針状薬物微結晶が均一に分散していた。粘着剤層の厚さは50 μ mであり、粘着

剤層中の薬物濃度は10重量%であった。

比較例1

シクロヘキサン（薬物貧溶媒）に代えて酢酸エチル（薬物良溶媒）を用いたこと以外は、実施例1と同様にして経皮吸収性製剤を得た。粘着剤層中には、薬物が過飽和に溶解しており、偏光顕微鏡による観察でも、結晶の析出は認められなかった。この製剤を室温下で2日間放置したところ、製剤の全面にわたって平均粒径約80 μ mのひげ状巨大結晶が析出した。

10 結晶が析出した経皮吸収性製剤10cm²を、脱毛処理した日本白色種家兎の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表1に示す。

比較例2

シクロヘキサン（薬物貧溶媒）に代えてテトラヒドロフラン（薬物良溶媒）を用いたこと以外は、実施例2と同様にして経皮吸収性製剤を得た。粘着剤層中には、薬物が過飽和に溶解しており、偏光顕微鏡による観察でも、結晶の析出は認められなかった。この製剤を室温下で2日間放置したところ、製剤の側面の一部において、放射状に広がる平均粒径60 μ mの針状巨大結晶が析出した。室温下で1ヵ月放置後、析出結晶は製剤の全面に認められた。

20 結晶が析出した経皮吸収性製剤10cm²を、脱毛処理した日本白色種家兎の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表1に示す。

比較例3

シクロヘキサン（薬物貧溶媒）に代えて酢酸エチル（薬物良溶媒）を用いたこと以外は、実施例3と同様にして経皮吸収性製剤を得た。粘着剤層中には、薬物が過飽和に溶解しており、偏光顕微鏡による観察でも、結晶の析出は認められなかった。この製剤を室温下で2日間放置したところ、製剤の一部に平均粒径70 μ mのひげ状巨大結晶が析出した。室温下で3ヵ月放置後、析出結晶は製剤の全面に認められた。

30 結晶が析出した経皮吸収性製剤10cm²を、脱毛処理した日本白色種家兎の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表2に示す。

比較例4

シクロヘキサン（薬物貧溶媒）に代えてテトラヒドロフラン（薬物良溶媒）を用いたこと以外は、実施例4と同様にして経皮吸収性製剤を得た。粘着剤層中には、薬物が過飽和に溶解しており、偏光顕微鏡による観察でも、結晶の析出は認められなかった。この製剤を室温下で2日間放置したところ、製剤の全面にわたって平均粒径40 μ mの針状巨大結晶が析出した。この結晶は核を中心に円形に広がっていた。

結晶が析出した経皮吸収性製剤10cm²を、脱毛処理した日本白色種家兎の背部に貼付し、薬物血中濃度の経時変化を測定した。これらの結果を表2に示す。

表 1

	血中ISDN濃度(ng/ml) (n=3平均値)						
貼付時間	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	10時間	24時間
実施例1	20.2	25.4	30.2	30.0	29.7	28.5	28.2
実施例2	20.4	24.2	30.2	31.2	28.7	27.2	25.4
比較例1	18.2	20.2	18.2	16.2	14.3	10.3	5.0
比較例2	19.3	18.2	17.3	14.2	10.3	8.2	3.1

表 2

	血中インドメタシン濃度(ng/ml) (n=3平均値)						
貼付時間	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	10時間	24時間
実施例3	320	400	410	400	380	370	320
実施例4	280	320	380	360	320	280	250
比較例3	200	270	220	160	130	70	20
比較例4	170	210	180	130	100	40	10

比較例5

シクロヘキサン（薬物良溶媒）に代えて酢酸エチル（薬物良溶媒）を用いたこと以外は、実施例5と同様にして経皮吸収性製剤の製造を試みたものの、粘着剤層の表面には平均粒径約200 μ mの巨大結晶が析出しており（薬物浮き現象）、粘着性が低いため支持体に積層され得なかった。

実施例および比較例から明らかなように、本発明の経皮吸収性製剤の製造方法によれば、粘着剤層中に薬物微粒子が均一に分散されうる。そのために、この経皮吸収性製剤を皮膚に貼付すれば、高レベルの薬物血中濃度が得られ、しかも薬物血中濃度の持続性が良好となる。薬物および重合体を薬物良溶媒に溶解させ、この溶液を支持体に塗布し乾燥する従来の経皮吸収性製剤の製造方法によれば、粘着剤層中に薬物の巨大粒子が析出する。そのために、この経皮吸収性製剤を皮膚に貼付すれば、薬物血中濃度が低く、しかもその持続性にも欠ける。

（発明の効果）

本発明によれば、このように、微粒子状の薬物が粘着剤層中に均一に分散された経皮吸収性製剤が得られる。この経皮吸収性製剤は、薬物放出性に優れている。薬物放出の持続性も得られる。その結果、この経皮吸収性製剤を皮膚に貼付すれば、高レベルの薬物血中濃度が得られる。薬物血中濃度の持続性にも優れる。

PRODUCTION OF PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE PREPARATION

Patent Number: JP62273913
Publication date: 1987-11-28
Inventor(s): AZUMA MASATO; others: 02
Applicant(s): SEKISUI CHEM CO LTD
Requested Patent: ☐ JP62273913
Application Number: JP19860119438 19860523
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/70
EC Classification:
Equivalents: JP1978848C, JP7008785B

Abstract

PURPOSE:To obtain the titled preparation wherein a drug is uniformly dispersed in a pressure-sensitive adhesive agent layer at \geq saturated solubility, by adding a solution of a drug in a good solvent for the drug to a solution of a polymer in a poor solvent for the drug, applying the prepared dispersion of drug fine particles to a substrate and drying.

CONSTITUTION:A solution of a drug in a good solvent (e.g. THF, acetone or methanol) for the drug is added to a solution of a polymer in a poor solvent (e.g. n-hexane or toluene) for the drug to give a dispersion wherein drug fine particles having $\leq 30\mu\text{m}$, especially $\leq 15\mu\text{m}$ average particle diameter are uniformly dispersed. The dispersion is applied to a substrate (e.g. synthetic resin film or fibrous sheet) and dried. The kinds of the solvents, drug concentration and the blending ratio of the drug solution and the polymer solution are determined in such ranges as to precipitate drug crystallite and not to form reprecipitation of the polymer. The preparation has improved drug releasability and good release durability.

Data supplied from the esp@cenet database - I2